

Coordinador:

Fabio Salamanca-Gómez

Genómica y esquizofrenia

Fabio Salamanca-Gómez*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

La esquizofrenia es un grupo heterogéneo de alteraciones del comportamiento que se caracterizan por perturbaciones del lenguaje, de la percepción, del pensamiento, del afecto, de la voluntad y de la actividad social.

Los pacientes pueden presentar síntomas positivos tales como alteraciones conceptuales o alucinaciones, o síntomas negativos como apatía, dificultad de concentración y disminución de las relaciones sociales. Los síntomas negativos están presentes en cerca de la tercera parte de los pacientes, y en general se asocian con un pobre pronóstico.

Se consideran cuatro principales subtipos de esquizofrenia: la catatónica, la paranoide, la desorganizada y la residual. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene síntomas de más de uno de los subtipos. La catatónica se caracteriza por un estado de completo estupor con mutismo, apatía, inactividad, rechazo a los alimentos y tendencia a mantener una posición inmóvil por horas (catalepsia). La paranoide es una de las formas más frecuentes y a menudo se presenta con un componente persecutorio acompañado de alucinaciones frecuentemente auditivas. El tipo desorganizado presenta alteraciones graves del lenguaje y del comportamiento y notables modificaciones del afecto. En el tipo residual prevalecen los síntomas negativos y no hay alucinaciones o alteraciones motoras.

La prevalencia de la esquizofrenia se estima en 1 y 2%, y varios hechos apuntan a un importante componente genético en esta entidad. En primer lugar, la frecuencia de afectados en los parientes de primer grado de un caso índice es de 6 a 10%, y si ambos progenitores presentan esquizofrenia el riesgo para la descendencia es cercano a 50%.

Un estudio interesante para tratar de discriminar el componente genético del ambiental en la esquizofrenia, consiste en investigar la concordancia entre gemelos monocigóticos (idénticos) y compararla con la encontrada en gemelos dicigóticos (fraternos), ya que los primeros tienen la misma dotación genética mientras que los segundos sólo tienen la mitad de sus genes en común. La frecuencia de concordancia en los gemelos monocigóticos es 10 a 15 veces mayor que la encontrada en los gemelos dicigotos.

Otra estrategia para tratar de controlar variables de índole ambiental es realizar estudios con hijos adoptivos comparando la concordancia entre los gemelos que permanecen con sus padres biológicos y los que crecen con sus padres adoptivos. En estos casos la concordancia entre los

gemelos monocigóticos sigue siendo muy elevada y, por supuesto, mucho mayor que la de los gemelos dicigóticos.

Previamente genes que implican susceptibilidad a la esquizofrenia han sido descritos en el cromosoma 5,¹ en el cromosoma 6,² en el cromosoma 22,³ en el cromosoma 1⁴ y en los cromosomas 8, 11 y 20.⁵

Pero lo que constituye un avance de gran trascendencia, porque permite incluir la esquizofrenia dentro de la patología genómica, es la aparición de dos recientes artículos en la revista *Nature*. En el primero de ellos, Stefansson y colaboradores,⁶ bajo la hipótesis de que la fecundidad reducida puede desempeñar una presión de selección negativa para los alelos de riesgo en la esquizofrenia, realizaron una investigación sobre variaciones del número de copias (CNVs, por sus siglas en inglés) en 9878 transmisiones de padres a hijos, e identificaron 66 CNVs de *novo*. Estas CNVs de *novo* fueron estudiadas primero en 1433 pacientes diagnosticados con esquizofrenia y en 33 250 controles. Los autores encontraron tres delecciones asociadas con la esquizofrenia, cuya localización cromosómica corresponde a 1q21.1, 15q11.2 y 15q13.3. Estas delecciones fueron corroboradas en un segundo estudio que comprendió 3285 pacientes y 7951 controles.

En el segundo estudio, el Consorcio Internacional para la Esquizofrenia,⁷ utilizando también la técnica de microarreglos, investigaron 3391 pacientes con esquizofrenia y 3181 controles. Los autores corroboraron la delección de la región crítica asociada con el síndrome velocardiofacial, localizada en el cromosoma 22q11, y también encontraron las grandes delecciones localizadas en los cromosomas 1q21.1 y 15q13.3, halladas igualmente por Stefansson y colaboradores.⁶

Los riesgos incrementados para esquizofrenia corresponden a 14.83 para la delección 1q21.1, 2.73 para la delección 15q11.2 y 11.54 para la delección 15q13.3. Reviste interés destacar que las delecciones 1q21.1 y 15q13.3 también han sido descritas en pacientes con autismo.

En cuanto a la región 15q11 debe mencionarse que es una región cromosómica que presenta impronta genómica, y que corresponde a la localización de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. El gen que pudiera estar involucrado en el comportamiento obsesivo-compulsivo y autista de estos síndromes y en el riesgo incrementado a esquizofrenia pudiera ser el gen CYF11, que interacciona con la proteína del síndrome del cromosoma X frágil y con la

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Apartado Postal 12-951, 03020 México D.F., México.

Rho.GTPasa Rac1, que regula el crecimiento axonal y dendrítico y mantiene las estructuras neuronales.

Estos trabajos no solo permiten clasificar la esquizofrenia como patología genómica, sino que abren un nuevo campo para la búsqueda de otros CNVs, para correlacionar estas variaciones con las manifestaciones fenotípicas del padecimiento, y para establecer nuevos parámetros de pronóstico y de respuesta a los agentes antipsicóticos.

Referencias

1. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petturson H, Potter M, Duddleston K, Barracough B, et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988;336:164-167.
2. Wang S, Sun C, Walczak C, Ziegle JS, Kipps BR, Goldin LR, et al. Evidence for a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 6 pter-p22. *Nature Genet* 1995;10:41-46.
3. Karayiorgou M, Morris A, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-7616.
4. Brzustowics LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000;288:678-682.
5. Gurling HM, Kalsi G, Brynjolfsson J, Sigmundsson T, Sherrington R, Mankoo BS, et al. Genome wide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia on chromosomes 1q21.2, 5q33.2, and 8q21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet* 2001;68:661-673.
6. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OPH, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;445:232-236.
7. The International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-241.